

10/518640

PCT/JP03/08820

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

20 DEC 2004

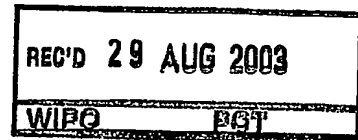
11.07.03

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application: 2002年 7月11日

出 願 番 号
Application Number: 特願2002-202420
[ST. 10/C]: [JP2002-202420]



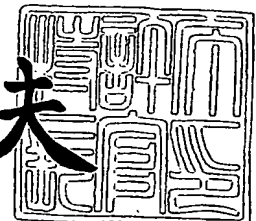
出 願 人
Applicant(s): 三井化学株式会社

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2003年 8月14日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今井康夫



出証番号 出証特2003-3065522

【書類名】 特許願

【整理番号】 P0001376

【提出日】 平成14年 7月11日

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 A61K 7/00
C07H 15/203

【発明者】

【住所又は居所】 福岡県大牟田市浅牟田町 3 0 三井化学株式会社内

【氏名】 古屋 政幸

【発明者】

【住所又は居所】 福岡県大牟田市浅牟田町 3 0 三井化学株式会社内

【氏名】 角田 秀俊

【発明者】

【住所又は居所】 福岡県大牟田市浅牟田町 3 0 三井化学株式会社内

【氏名】 鈴木 常司

【発明者】

【住所又は居所】 福岡県大牟田市浅牟田町 3 0 三井化学株式会社内

【氏名】 長友 昭憲

【発明者】

【住所又は居所】 福岡県大牟田市浅牟田町 3 0 三井化学株式会社内

【氏名】 和田 勝

【特許出願人】

【識別番号】 000005887

【氏名又は名称】 三井化学株式会社

【代表者】 中西 宏幸

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 005278

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

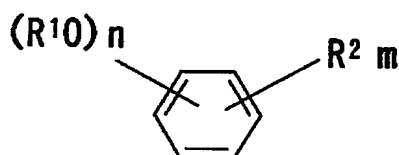
【発明の名称】 配糖体の製造方法

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 分子内に少なくとも 1 つのフェノール性水酸基を有する化合物とアノマー炭素原子上の水酸基がアセチル化された糖とを、有機溶媒および酸触媒の存在下で反応させるに際し、生成する酢酸を反応系内から除去しつつ該反応を行う工程を含むことを特徴とする配糖体の製造方法。

【請求項 2】 分子内に少なくとも 1 つのフェノール性水酸基を有する化合物が式 (1)

【化 1】

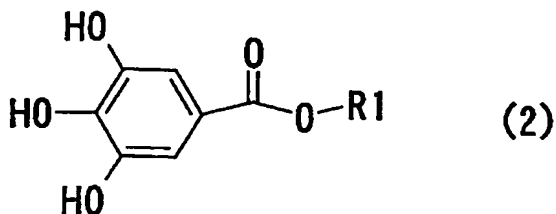


(1)

[式 (1) 中、 R^1 は、水素原子、アルカリ金属、アルカリ土類金属、炭素数 1 ～ 18 の直鎖状または分岐状のアルキル基またはアルケニル基、炭素数 1 ～ 18 のアシル基または置換基を有していても良いベンジル基を表し、 R^2 は、水素原子、置換基を有していても良い炭素数 1 ～ 18 の直鎖状または分岐状のアルキル基またはアルケニル基、 $-(C=O)-R^3-R^4$ (ただし、 R^3 は炭素数 1 ～ 18 の直鎖状または分岐状のアルキレン基またはアルケニル基を表し、 R^4 は置換されていても良いフェニル基を表す。)、 $-R^3-(C=O)R^4$ (ただし、 R^3 は炭素数 1 ～ 18 の直鎖状または分岐状のアルキレン基またはアルケニル基を表し、 R^4 は置換されていても良いフェニル基を表す。)、置換基を有していても良いアミノ基、置換基を有していても良いフェニル基、 $-O-R^5$ 、 $-S-R^5$ 、 $-S-S-R^5$ 、 $-NH-R^5$ 、 $-SO_2-R^5$ 、 $-CONH-R^5$ 、 $-NHCO-R^5$ 、 $-COO-R^5$ 、 $-OCO-R^5$ 、 $-OCONH-R^5$ 、 $-NHCOO-R^5$ 、 $-NHCONH-R^5$ 、 $-OCOO-R^5$ 、 $-SO_2NH-R^5$ 、 $-NH-SO_2-R^5$ (但し、 R^5 は置換されていても良いフェニル基を示す。)) を表し、 n は 1 ～ 5 の整数、 m は 1 ～ 3 の整数を示す。] で表される化合物である請求項 1 記載の配糖体の製造方法。

【請求項 3】 分子内に少なくとも 1 つのフェノール性水酸基を有する化合物が式 (2)

【化 2】

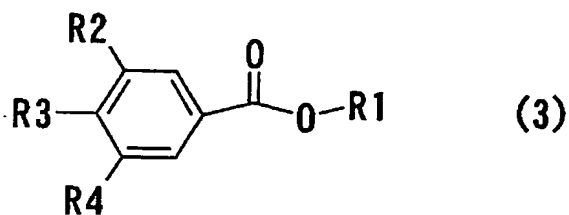


[式 (2) 中、R1 は水素原子、炭素数 1 ～ 10 の直鎖または分岐鎖のアルキル基またはアルケニル基、アルカリ金属、アルカリ土類金属、アンモニウム塩のいずれかを表す。] で表される化合物である請求項 1 および 2 記載の配糖体の製造方法。

【請求項 4】 アノマー炭素原子上の水酸基がアセチル化された糖がペンタアセチルグルコースである請求項 1 ～ 3 記載の配糖体の製造方法。

【請求項 5】 分子内に少なくとも 1 つのフェノール性水酸基を有する化合物とアノマー炭素原子上の水酸基がアセチル化された糖とを反応させて得られる化合物が式 (3)

【化 3】



(式 (3) 中、R1 は水素原子、炭素数 1 ～ 10 の直鎖または分岐鎖のアルキル基またはアルケニル基、アルカリ金属、アルカリ土類金属、アンモニウム塩のいずれかを表し、R2 ～ R4 は各々独立に、水酸基、アセチル化されていてもよい水酸基を有していてもよい単糖、二糖またはオリゴ糖残基を表し、R2 ～ R4 の少なくとも一つはアセチル保護基を有していてもよい単糖、二糖もしくはオリゴ糖残基を表す。) で表される化合物である請求項 1 ～ 4 記載の配糖体の製造方法。

【請求項 6】 酸触媒がルイス酸触媒である請求項 1 ～ 5 記載の配糖体の製造

方法。

【請求項 7】 酸触媒が三フッ化ホウ素である請求項 1～6 記載の配糖体の製造方法。

【請求項 8】 有機溶媒がキシレンである請求項 1～7 記載の配糖体の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、配糖体の製造方法に関する。詳しくはポリフェノール化合物と糖がグリコシド結合で結合した配糖体の製造方法に関し、特に没食子酸誘導体と糖がグリコシド結合で結合した配糖体の製造方法に関する。

【0002】

【従来の技術】

近年、美白作用および抗酸化作用を有するポリフェノール化合物が注目され、例えば、没食子酸およびそのエステル類は、肌の美白剤または抗酸化剤としてクリームや乳液などの皮膚用外用剤、ヘアメイク剤、ジェルなどの毛髪処理剤など多くの分野への応用が期待されている。また、毛髪に弾力を付与し、改質するという特異的な作用効果も見出されている（特開 2000-314084 号公報）。

【0003】

しかしながら、これらポリフェノール類は刺激性、感さ性といった不都合な性状を示したり、着色しやすい等の問題がある。例えば没食子酸誘導体は製剤化の際に着色や沈殿が生じるなどの問題があり、十分に美白作用および抗酸化作用を発現させる事は困難であった。このようなポリフェノール類の着色や沈殿を防止する方法として、ポルフィリン金属錯体と有機還元剤を添加する方法（特開昭 63-145213 号公報）、ある種のポリオールを単独またはアスコルビン酸等の抗酸化剤と共に添加する方法（特開平 6-239716 号公報）が知られているが、未だ満足すべき方法とはいえない。

【0004】

上記のポリフェノール化合物が有する問題点を解決する方法として、いわゆる配糖体を用いる考え方が古くから知られている。例えば、毒性の高いヒドロキノンにグルコースを結合させることにより美白作用を有する「アルブチン」へと変換することができる。同様に没食子酸に存在する3つの水酸基の内少なくとも1つに糖誘導体を結合させたいわゆる配糖体を用いる発明も開示されている（特開2000-319116号公報）。この公報には、配糖体の製造方法として、没食子酸またはそのエステル体等と、水酸基が一部または完全にアセチル化された糖類もしくはアノマー位がハロゲン化された糖類を、例えば $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 、 SnCl_4 、 ZnCl_2 等の酸触媒の存在下、溶媒中で反応させてグルコシル化物を得、これを必要であれば酸若しくはアルカリ触媒の存在下、脱保護反応を行い、抽出、カラムクロマトグラフィーにより精製する方法が開示されている。

【0005】

しかしながら、上記の特開2000-319116号公報に開示されている方法で得られるグルコシル化物の収率は低く、満足すべきものとはいえない。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は、分子内に少なくとも1つのフェノール性水酸基を有する化合物とアノマー炭素原子上の水酸基がアセチル化された糖から収率よく配糖体を製造するための方法を提供することを目的とする。

【0007】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、没食子酸メチルエステルとペンタアセチルグルコースとを有機溶媒およびルイス酸の存在下で反応させて、没食子酸メチルエステルのグリコシル化物を得る方法を検討している過程で、反応で生成する酢酸が反応系内に存在すると、反応基質と反応生成物とが平衡状態にあること、さらに、没食子酸メチルエステルのフェノール性水酸基にペンタアセチルグルコースが1つグリコシド結合した化合物と没食子酸メチルエステルのフェノール性水酸基にペンタアセチルグルコースが2つグリコシド結合した化合物とが平衡状態にあることを見出した。本発明者らは、この知見を基に鋭意検討した結果、上記の反応で生成する酢

酸を反応系外に除去しつつ反応を行うことにより配糖体の収率が著しく向上することを見出し、本発明を完成するに至った。

【0008】

即ち、本発明は、分子内に少なくとも1つ以上のフェノール性水酸基を有する化合物とアノマー炭素原子上の水酸基がアシル化された糖とを、有機溶媒および酸触媒の存在下で反応させるに際し、生成する酢酸を反応系内から除去しつつ該反応を行う工程を含むことを特徴とする配糖体の製造方法に関する。

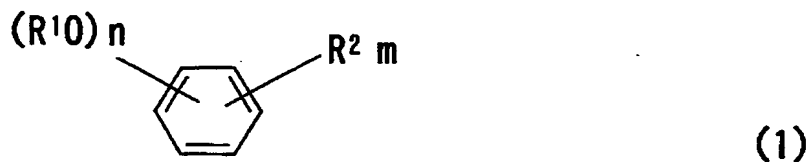
【0009】

【発明の実施の形態】

本発明に用いられる分子内に少なくとも1つのフェノール性水酸基を有する化合物としては、特に制限はないが、具体的には、式(1)で表される化合物、式(2)で表される化合物が例示される。

【0010】

【化4】



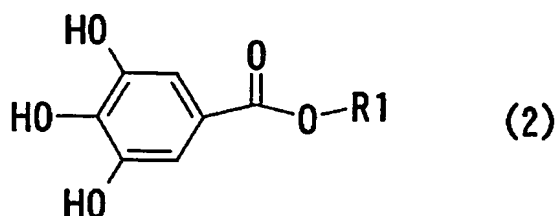
【0011】

[式(1)中、R1は、水素原子、アルカリ金属、アルカリ土類金属、炭素数1～18の直鎖状または分岐状のアルキル基またはアルケニル基、炭素数1～18のアシル基または置換基を有していても良いベンジル基を表し、R2は、水素原子、置換基を有していても良い炭素数1～18の直鎖状または分岐状のアルキル基またはアルケニル基、 $-(C=O)-R3-R4$ (ただし、R3は炭素数1～18の直鎖状または分岐状のアルキレン基またはアルケニル基を表し、R4は置換されていても良いフェニル基を表す。)、 $-R3-(C=O)R4$ (ただし、R3は炭素数1～18の直鎖状または分岐状のアルキレン基またはアルケニル基を表し、R4は置換されていても良いフェニル基を表す。)、置換基を有していても良いアミノ基、置換基を有していても良いフェニル基、 $-O-R5$ 、 $-S-$

R5、 $-S-S-R5$ 、 $-NH-R5$ 、 $-SO_2-R5$ 、 $-CONH-R5$ 、 $-NHCO-R5$ 、 $-COO-R5$ 、 $-OCO-R5$ 、 $-OCONH-R5$ 、 $-NHCOO-R5$ 、 $-NHCONH-R5$ 、 $-OCOOR5$ 、 $-SO_2NH-R5$ 、 $-NH-SO_2-R5$ （但し、R5は置換されていても良いフェニル基を示す。）を表し、nは1～5の整数、mは1～3の整数を示す。]

【0012】

【化5】



【0013】

[式(2)中、R1は水素原子、炭素数1～10の直鎖または分岐鎖のアルキル基またはアルケニル基、アルカリ金属、アルカリ土類金属、アンモニウム塩のいずれかを表す。]

【0014】

式(1)において、R1は、水素原子、アルカリ金属、アルカリ土類金属、炭素数1～18の直鎖状または分岐状のアルキル基またはアルケニル基、炭素数1～18のアシル基または置換基を有していても良いベンジル基を表す。

【0015】

式(1)において、R2は、水素原子、置換基を有していても良い炭素数1～18の直鎖状または分岐状のアルキル基またはアルケニル基、 $-(C=O)-R3-R4$ （ただし、R3は炭素数1～18の直鎖状または分岐状のアルキレン基またはアルケニル基を表し、R4は置換されていても良いフェニル基を表す。）
、 $-R3-(C=O)-R4$ （ただし、R3は炭素数1～18の直鎖状または分岐状のアルキレン基またはアルケニル基を表し、R4は置換されていても良いフェニル基を表す。）
、置換基を有していても良いアミノ基、置換基を有していても良いフェニル基、 $-O-R5$ 、 $-S-R5$ 、 $-S-S-R5$ 、 $-NH-R5$ 、 $-$

$\text{SO}_2\text{-R5}$ 、 -CONH-R5 、 -NHCO-R5 、 -COO-R5 、 -OCO-R5 、 -OCONH-R5 、 -NHCOO-R5 、 -NHCONH-R5 、 -OCCOO-R5 、 $\text{-SO}_2\text{NH-R5}$ 、 $\text{-NHSO}_2\text{-R5}$ (但し、R5は置換されていても良いフェニル基を示す。)を表し、nは1～5の整数、mは1～3の整数を表す。

【0016】

式(1)において、置換基を有していてもよいベンジル基としてはメチルベンジル基、メトキシベンジル基等が挙げられ、置換されていてもよいフェニル基としては炭素数1～18の直鎖状または分岐状のアルキル基またはアルケニル基、水酸基、アルコキシ基、ベンジルオキシカルボニル基、カルボキシル基、アミノ基、アルキル置換アミノ基などにより置換されたフェニル基が挙げられる。また、式(1)において、置換基を有していてもよいアミノ基としてはN, N'-ジメチルアミノ基、N, N'-ジエチルアミノ基、N, N'-ジブチルアミノ基等が挙げられる。

【0017】

式(2)において、R1は水素原子、炭素数1～10の直鎖または分岐鎖のアルキル基またはアルケニル基、アルカリ金属、アルカリ土類金属、アンモニウム塩のいずれかを表す。

【0018】

上記の分子内に少なくとも1つのフェノール性水酸基を有する化合物として、代表的な化合物を例示するとすれば、例えば、フェノール、*o*-クレゾール、*m*-クレゾール、*p*-クレゾール、*o*-アミノフェノール、*p*-アミノフェノール、*m*-アミノフェノール、*o*-(N, N'-ジメチルアミノ)フェノール、*p*-(N, N'-ジメチルアミノ)フェノール、*m*-(N, N'-ジメチルアミノ)フェノール、2, 4-ジメチルフェノール、2, 4-ジ-*tert*-ブチルフェノールに代表されるフェノール類、サリチル酸、サリチル酸メチル、サリチル酸エチル、*p*-ヒドロキシ安息香酸、*p*-ヒドロキシ安息香酸メチル、*p*-ヒドロキシ安息香酸エチル、サリチル酸アセトアミド、*p*-ヒドロキシ安息香酸アセトアミド、3, 5-ジ-*tert*-ブチルサリチル酸等に代表されるヒドロキシ安息香酸誘

導体およびその塩等のフェノール性水酸基を1つ有する化合物、カテコール、レゾルシン、ハイドロキノ、 β -レゾルシン酸、 γ -レゾルシン酸、2, 4-ジヒドロキシベンズアルデヒド、3, 4-ジヒドロキシベンズアルデヒド、2, 5-ジヒドロキシベンズアルデヒド、2, 4-ジヒドロキシアセトフェノン、3, 4-ジヒドロキシアセトフェノン、2, 5-ジヒドロキシアセトフェノン、レゾルシンモノベンジルエーテル、カテコールモノベンジルエーテル、ハイドロキノモノベンジルエーテル、ハイドロキノモノメチルエーテル、シレゾルシンモノメチルエーテル等に代表されるフェノール性水酸基を2つ有する化合物、没食子酸、没食子酸メチルに代表されるフェノール性水酸基を3つ有する化合物、1, 3-ビス(2, 4-ジヒドロキシフェニル)プロパン、1, 3-ビス(2, 4-ジヒドロキシフェニル)-1-プロパノン、1, 3-ビス(2, 4-ジヒドロキシフェニル)-1-プロペン-3-オン、1, 3-ビス(2-ヒドロキシ-4-ベンジルオキシフェニル)-1-プロペン-3-オン、1-(2, 4-ジヒドロキシフェニル)-3-(2, 4-ジベンジルオキシフェニル)-1-プロペン-1-オン、2, 2'-ビス(4-ヒドロキシフェニル)プロパン、4, 4'-ジヒドロキシジフェニルスルホン、1, 3-ビス[2-(4-ヒドロキシフェニル)プロピル]ベンゼン、N, S-ビス(4-ヒドロキシフェニル)スルホンアミド、N, C-ビス(4-ヒドロキシフェニル)カルボキシアミドに代表される、フェノール性水酸基を有する芳香環がアルキル基、アルケニル基、スルホン基、アミド基等により連結した化合物、カテキン、エピカテキン、ルチン、クレセチン、シアニジン等に代表されるフラボノイド等が挙げられる。これらの中でも没食子酸誘導体は好ましい。没食子酸誘導体としては特に制限はなく、例えば、没食子酸メチル、没食子酸エチル、没食子酸プロピル、没食子酸イソプロピル等の没食子酸アルキルエステル類が挙げられ、これらのなかでも入手の容易な没食子酸メチル、没食子酸エチルは好ましい化合物である。

【0019】

本発明に用いられるアノマー炭素原子上の水酸基がアセチル化された糖としては、特に制限はなく、糖のアノマー炭素原子以外の炭素原子に結合している水酸基の一部またはすべてがアセチル化されていてもよい。このようなアノマー炭素

原子上の水酸基がアセチル化された糖としては、例えば、1, 2, 3, 4, 6-ペンター-O-アセチルグルコピラノース（ペンタアセチルグルコース）、1, 2, 3, 4, 6, 2', 3', 4', 6'-ノナー-O-アセチルマルトピラノース（ノナアセチルマルトース）、1, 2, 3, 4, 6-ペンター-O-アセチルガラクトピラノース（ペンタアセチルガラクトース）等の1-O-アシル化糖、フェニル-2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-チオ-グルコピラノシド等のチオグリコシド等が挙げられる。これらの中でも保存安定性が高く、酸で容易に活性化される1-O-アシル化糖が好ましく、ペンタアセチルグルコースが最も好ましい。これらのアノマー炭素原子上の水酸基がアセチル化された糖は、市販品として購入することができるが、ペンタアセチルグルコース等、合成の容易なものは合成することもできる（実施例5を参照）。合成したアノマー炭素原子上の水酸基がアセチル化された糖は、一旦、粉体として単離して用いることもできるが、アノマー炭素原子上の水酸基がアセチル化された糖を含有する反応液を用いることもできる。但し、ペンタアセチルグルコース等の1-O-アシル化糖をグルコース等の糖と無水酢酸を用いて合成した場合、アノマー炭素原子上の水酸基がアセチル化された糖を含有する反応液中には酢酸が存在するため、この酢酸を留去または水洗により除去した後に用いる必要がある。

【0020】

一般に、糖には α 体および β 体の異性体が存在するが、本発明には、 α 体、 β 体の糖をそれぞれ単独で用いることができるが、 α 体と β 体の混合物を用いることもできる。 β 体は反応性が高い点で好ましい。上記の反応においては、一部 β 体から α 体への異性化が観察されるが、 α 体と β 体の混合物を用いた場合には、 β 体から α 体への異性化は若干抑制される傾向にある。

【0021】

分子内に少なくとも1つのフェノール性水酸基を有する化合物との反応に用いるアノマー炭素原子上の水酸基がアセチル化された糖の使用量は、反応が充分進行する量であれば特に制限はないが、通常、分子内に少なくとも1つのフェノール性水酸基を有する化合物に存在するフェノール性水酸基に対して等モル～10倍モル、好ましくは1.1倍モル～5倍モルが用いられる。この範囲より少ない

量では化学量論的に不足するだけでなく反応速度が低下し、反応収率が低下する傾向にあり好ましくない。また、この範囲より多い場合、反応収率の向上が観られないばかりでなく、反応混合物の粘度が上がり、濾過性が悪化する等その後の単離操作が困難になる傾向があり好ましくない。

【0022】

分子内に少なくとも1つのフェノール性水酸基を有する化合物とアノマー炭素原子上の水酸基がアセチル化された糖との反応に用いられる有機溶媒としては、酢酸以外の有機溶媒を用いることができる。有機溶媒としては、分子内に少なくとも1つのフェノール性水酸基を有する化合物、アノマー炭素原子上の水酸基がアセチル化された糖およびこれらを反応させて得られる目的生成物に対して不活性であれば特に限定されず、例えば、ベンゼン、トルエン、(混合)キシレン、エチルベンゼン、メシチレン、トリメチルベンゼン、スチレン等に代表される芳香族炭化水素、ペンタン、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、オクタン、ノナン、デカン、 α -ピネン等に代表される脂肪族炭化水素、ジクロロメタン、ジブromoメタン、1,2-ジクロロエタン、1,3-ジブromoエタン、モノクロロベンゼン、o-ジクロロベンゼン、p-ジクロロベンゼン、モノブromoベンゼン、ジブromoベンゼン、フルオロベンゼン、ジフルオロベンゼンに代表されるハロゲン化炭化水素、ニトロメタン、ニトロエタン、ニトロベンゼンに代表されるニトロ化炭化水素、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸ブチル、プロピオン酸メチル、プロピオン酸エチル、プロピオン酸ブチル、酪酸メチル、酪酸エチル、酪酸ブチルに代表されるエステル類、ジメチルエーテル、ジエチルエーテル、エチルメチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル、エチレングリコールジエチルエーテル、ジエチレングリコールジメチルエーテル、ジエチレングリコールジエチルエーテル、トリエチレングリコールジメチルエーテル、トリエチレングリコールジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アニソール、フェネトールに代表されるエーテル類、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、ジイソブチルケトンに代表されるケトン類、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、1,3-ジメチルイミダゾリジノンに代表される含窒素極性溶媒、ジメチルスルホキシド

、スルホランに代表される含硫極性溶媒、ピリジン、N-メチルモルホリン、2-ピコリン、3-ピコリン、4-ピコリン等の環状3級アミン等が挙げられる。これらの中でも、酢酸と共沸組成を有するトルエン、(混合)キシレン、エチルベンゼン、スチレン、ヘキサン、ヘプタン、オクタン、 α -ピネン、ニトロエタン、ジオキサン、ピリジン、2-ピコリン、3-ピコリン、4-ピコリン等が好ましい。これらのなかでも、酢酸との共沸組成が高く、ハンドリングの容易さ、価格等を考慮した場合には、キシレン、オクタン、エチルベンゼン等が特に好ましい。これらの有機溶媒はそれぞれ単独で用いることができるが、2種以上を併用することもできる。

【0023】

分子内に少なくとも1つのフェノール性水酸基を有する化合物とアノマー炭素原子上の水酸基がアセチル化された糖の反応に用いる有機溶媒の使用量は、特に制限はないが、通常、基質濃度が2wt%~70wt%、好ましくは5wt%~50wt%となる量を用いる。50wt%より多い量では容積効率が悪く経済的でない。また、5wt%より少ない量ではスラリー粘度が高くなり、攪拌への負荷が大きくなる。

【0024】

分子内に少なくとも1つのフェノール性水酸基を有する化合物とアノマー炭素原子上の水酸基がアセチル化された糖の反応に用いられる酸触媒としては、特に制限はなく、例えば、有機合成反応に一般的に使用されるプロトン酸、ルイス酸が挙げられる。プロトン酸としては、例えば、塩酸、臭化水素、フッ化水素、硫酸、硝酸、リン酸等の鉱酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸等のスルホン酸が挙げられる。ルイス酸としては、例えば、 BF_3 、 ZnCl_2 、 ZnCl_4 、 FeCl_3 、 SnCl_2 、 SnCl_4 、 TiCl_4 、 SnCl_4 、 MgCl_2 等のルイス酸が挙げられる。これらの酸触媒は、単独で用いることもできるが、2種以上を混合して用いることもできる。酸触媒のなかでも、温和な条件で反応が可能なルイス酸が好ましく、 BF_3 が溶解性、活性の面で特に好ましい。 BF_3 にはエーテル錯体、酢酸錯体、メタノール錯体またはフェノール錯体等の錯体が存在するが、これらの錯体を使用する

こともできる。

【0025】

酸触媒の使用量は、該反応に用いる触媒に応じて適宜その量を決定することができるが、通常は、分子内に少なくとも1つのフェノール性水酸基を有する化合物に存在するフェノール性水酸基に対して2モル%～50モル%、好ましくは5モル%～40モル%、さらに好ましくは10モル%～30モル%が設定される。この範囲より少ない量では触媒効果が十分に発揮されず反応速度が遅く、転化率も低くなる傾向がある。一方、この範囲より多い量では、反応速度の向上が観られないばかりか、配糖体の収率が低下する傾向にある。

【0026】

酸触媒の添加方法としては、特に制限はなく、例えば、反応開始時に所定量を一括して供給する方法、所定量を反応途中で分割供給する方法等が挙げられる。また、酸触媒は上記の有機溶媒を用いて溶解または希釈した後、連続的に滴下しながら供給しても構わない。ペンタアセチルグルコース等の1- α -アシル化糖の一部が溶解している懸濁液、例えば、ペンタアセチルグルコースの合成液を使用する場合、反応初期の酢酸の生成速度を制御するために反応開始時の反応系内の触媒量は少量に抑えるのが好ましい。通常、その量はフェノール性水酸基に対して2～10mol%である。その後、所定の触媒量まで分割または一括で添加すれば良い。

【0027】

分子内に少なくとも1つのフェノール性水酸基を有する化合物とアノマー炭素原子上の水酸基がアセチル化された糖とを反応させる際の反応温度は、目的生成物が得られる温度であれば特に制限はないが、目的生成物の出発化合物、使用する触媒および有機溶媒の種類に応じて適宜その条件を決定することができる。通常、0℃～100℃、好ましくは20℃～80℃、さらに好ましくは30℃～60℃である。0℃より低い温度では反応が著しく遅く経済的でなく、一方、100℃より高い温度では、反応速度は向上するものの配糖体の収率が低下する傾向にある。

【0028】

分子内に少なくとも1つのフェノール性水酸基を有する化合物とアノマー炭素原子上の水酸基がアセチル化された糖とを反応させる際の圧力は、目的生成物が得られる圧力であれば特に制限はないが、反応温度の場合と同様に適宜その条件を決定することができる。通常、常圧～133.3 Pa（常圧～1 mmHg）の間で設定される。上記反応温度に制御するため、使用溶媒によっては反応系を減圧に保持する必要がある場合がある。

【0029】

本発明の配糖体の製造方法においては、分子内に少なくとも1つのフェノール性水酸基を有する化合物とアノマー炭素原子上の水酸基がアセチル化された糖とを、有機溶媒および酸触媒の存在下で反応させるに際し、生成する酢酸を反応系内から除去しつつ反応させる工程を含む。この工程を採用することにより、配糖体の収率が顕著に向上する。

【0030】

生成する酢酸を反応系内から除去する方法としては、特に制限はないが、例えば、所定の温度で、使用した有機溶媒と共に酢酸を抜き出しながら、抜き出した溶媒に相当する量の溶媒を適宜追加し、反応基質の濃度を所定の範囲に調整する方法が挙げられる。溶媒の反応系内からの抜き出しおよび反応系内への追加は、連続的に行うこともできるし、一定量を抜き出した後に一定量を追加する断続的な方法を採用することもできる。酢酸の反応系内からの除去は早いほうが好ましく、酢酸を有機溶媒とともに反応系内から留去する場合、留出液の留出速度が速いと共沸組成が崩れやすいため、充填剤を詰めた塔を付帯した反応機を用いるのが好ましい。留出液の留出速度は、有機溶媒の種類にも依るが、通常、使用する分子内に少なくとも1つのフェノール性水酸基を有する化合物1 molあたり、10 g/hr～1000 g/hr、好ましくは20 g/hr～500 g/hrである。

【0031】

ペンタアセチルグルコース等の1- α -アシル化糖の一部が溶解している懸濁液、例えば、ペンタアセチルグルコースの合成液を使用する場合、反応初期（反応開始から3 hr程度）の留出速度を早くする必要がある。通常、その留出速度

は上記の留出速度の2～4倍である。

【0032】

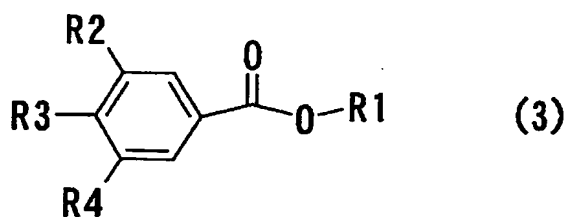
上記の反応により、該分子内に少なくとも1つのフェノール性水酸基を有する化合物に存在するフェノール性水酸基の酸素原子と該アノマー炭素原子上の水酸基がアセチル化された糖のアノマー炭素原子との間でグリコシド結合を形成した化合物が得られる。

【0033】

分子内に少なくとも1つのフェノール性水酸基を有する化合物とアノマー炭素原子上の水酸基がアセチル化された糖の組み合わせにより、フェノール性水酸基の酸素原子と、アノマー炭素原子上の水酸基がアセチル化された糖のアノマー炭素原子とが結合した種々の化合物が得られる。具体的には式(3)で表される化合物が挙げられる。

【0034】

【化6】



【0035】

[式(3)中、R1は水素原子、炭素数1～10の直鎖または分岐差のアルキル基またはアルケニル基、アルカリ金属、アルカリ土類金属、アンモニウム塩のいずれかを表し、R2～R4は各々独立に、水酸基、アセチル化されていてもよい水酸基を有していてもよい単糖、二糖またはオリゴ糖残基を表し、R2～R4の少なくとも一つはアセチル保護基を有していてもよい単糖、二糖もしくはオリゴ糖残基を表す。]

【0036】

式(3)において、R1は水素原子、炭素数1～10の直鎖状または分岐状のアルキル基またはアルケニル基、アルカリ金属、アルカリ土類金属、アンモニウム塩のいずれかを表し、R2～R4は各々独立に、水酸基、アセチル化されてい

てもよい水酸基を有していても良い単糖、二糖またはオリゴ糖残基を表し、R2～R4の少なくとも一つはアセチル保護基を有していても良い単糖、二糖もしくはオリゴ糖残基を表す。

【0037】

このような分子内に少なくとも1つのフェノール性水酸基を有する化合物のフェノール性水酸基の酸素原子と、アノマー炭素原子上の水酸基がアセチル化された糖のアノマー炭素原子とが結合した種々の化合物を具体的に示すとすれば、例えば、o-(2, 3, 4, 6-テトラ-*o*-アセチルグルコシル) フェノール、o-(2, 3, 4, 6-テトラ-*o*-アセチルグルコシル)-*p*-アミノフェノール、o-(2, 3, 4, 6-テトラ-*o*-アセチルグルコシル)-*m*-アミノフェノール、o-(2, 3, 4, 6-テトラ-*o*-アセチルグルコシル)-サリチル酸、o-(2, 3, 4, 6-テトラ-*o*-アセチルグルコシル)-サリチル酸メチル、o-(2, 3, 4, 6-テトラ-*o*-アセチルグルコシル)-*p*-ヒドロキシ安息香酸、o-(2, 3, 4, 6-テトラ-*o*-アセチルグルコシル)-*p*-ヒドロキシ安息香酸メチル、モノ(2, 3, 4, 6-テトラ-*o*-アセチルグルコシル) ハイドロキノン、モノ(2, 3, 4, 6-テトラ-*o*-アセチルグルコシル) レゾルシン、モノ(2, 3, 4, 6-テトラ-*o*-アセチルグルコシル) カテコール、ジ(2, 3, 4, 6-テトラ-*o*-アセチルグルコシル) ハイドロキノン、ジ(2, 3, 4, 6-テトラ-*o*-アセチルグルコシル) レゾルシン、ジ(2, 3, 4, 6-テトラ-*o*-アセチルグルコシル) カテコール、2-(2, 3, 4, 6-テトラ-*o*-アセチルグルコシル)- γ -レゾルシン酸、4-(2, 3, 4, 6-テトラ-*o*-アセチルグルコシル)- γ -レゾルシン酸、2, 4-ジ(2, 3, 4, 6-テトラ-*o*-アセチルグルコシル)- γ -レゾルシン酸、2, 4-ジヒドロキシベンズアルデヒド-2-(2, 3, 4, 6-テトラ-*o*-アセチルグルコシド)、2, 4-ジヒドロキシベンズアルデヒド-4-(2, 3, 4, 6-テトラ-*o*-アセチルグルコシド)、2, 4-ジヒドロキシベンズアルデヒド-2, 4-ジ(2, 3, 4, 6-テトラ-*o*-アセチルグルコシド)、2, 4-ジヒドロキシアセトフェノン-2-(2, 3, 4, 6-テトラ-*o*-アセチルグルコシド)、2, 4-ジヒドロキシアセトフェノン-4-(

2, 3, 4, 6-テトラ-*o*-アセチルグルコシド)、2, 4-ジヒドロキシアセトフェノン-2, 4-ジ(2, 3, 4, 6-テトラ-*o*-アセチルグルコシド)、1, 3-ビス[2-(2, 3, 4, 6-テトラ-*o*-アセチルグルコシロキシ)-4-ヒドロキシフェニル]プロパン、1, 3-ビス[2-ヒドロキシ-4-(2, 3, 4, 6-テトラ-*o*-アセチルグルコシロキシ)フェニル]プロパン、1, 3-ビス[2-(2, 3, 4, 6-テトラ-*o*-アセチルグルコシロキシ)-4-ヒドロキシフェニル]-1-プロパノン、1, 3-ビス[2-ヒドロキシ-4-(2, 3, 4, 6-テトラ-*o*-アセチルグルコシロキシ)フェニル]-1-プロパノン、1, 3-ビス[2-(2, 3, 4, 6-テトラ-*o*-アセチルグルコシロキシ)-4-ヒドロキシフェニル]-1-プロペン-3-オン、1, 3-ビス[2-ヒドロキシ-4-(2, 3, 4, 6-テトラ-*o*-アセチルグルコシロキシ)フェニル]-1-プロペン-3-オン、1, 3-ビス[2-(2, 3, 4, 6-テトラ-*o*-アセチルグルコシロキシ)-4-ベンジルオキシフェニル]プロパン、1, 3-ビス[2-ベンジルオキシ-4-(2, 3, 4, 6-テトラ-*o*-アセチルグルコシロキシ)フェニル]プロパン、1, 3-ビス[2-(2, 3, 4, 6-テトラ-*o*-アセチルグルコシロキシ)-4-ベンジルオキシフェニル]-1-プロパノン、1, 3-ビス[2-ベンジルオキシ-4-(2, 3, 4, 6-テトラ-*o*-アセチルグルコシロキシ)フェニル]-1-プロパノン、1, 3-ビス[2-(2, 3, 4, 6-テトラ-*o*-アセチルグルコシロキシ)-4-ベンジルオキシフェニル]-1-プロペン-3-オン、1, 3-ビス[2-ベンジルオキシ-4-(2, 3, 4, 6-テトラ-*o*-アセチルグルコシロキシ)フェニル]-1-プロペン-3-オン、1-[2, 4-ジ(2, 3, 4, 6-テトラ-*o*-アセチルグルコシロキシ)フェニル]-3-(2, 4-ジヒドロキシフェニル)プロパン、1-[2, 4-ジ(2, 3, 4, 6-テトラ-*o*-アセチルグルコシロキシ)フェニル]-3-(2, 4-ジベンジルオキシフェニル)プロパン、1-(2, 4-ジヒドロキシフェニル)-3-[2, 4-ジ(2, 3, 4, 6-テトラ-*o*-アセチルグルコシロキシ)フェニル]プロパン、1-(2, 4-ジベンジルオキシフェニル)-3-[2, 4-ジ(2, 3, 4, 6-テトラ-*o*-アセチルグルコシロキシ)フェニル]プロパン、1-[2

, 4-ジ (2, 3, 4, 6-テトラ- α -アセチルグルコシロキシ) フェニル]
-3- (2, 4-ジヒドロキシフェニル) -1-プロパノン、1- [2, 4-ジ
(2, 3, 4, 6-テトラ- α -アセチルグルコシロキシ) フェニル] -3- (2, 4-ジベンジルオキシフェニル) -1-プロパノン、1- (2, 4-ジヒドロキシフェニル) -3- [2, 4-ジ (2, 3, 4, 6-テトラ- α -アセチルグルコシロキシ) フェニル] -1-プロパノン、1- (2, 4-ジベンジルオキシフェニル) -3- [2, 4-ジ (2, 3, 4, 6-テトラ- α -アセチルグルコシロキシ) フェニル] -1-プロパノン、1- [2, 4-ジ (2, 3, 4, 6-テトラ- α -アセチルグルコシロキシ) フェニル] -3- (2, 4-ジヒドロキシフェニル) -1-プロペン-3-オン、1- [2, 4-ジ (2, 3, 4, 6-テトラ- α -アセチルグルコシロキシ) フェニル] -3- (2, 4-ジベンジルオキシフェニル) -1-プロペン-3-オン、1- (2, 4-ジヒドロキシフェニル) -3- [2, 4-ジ (2, 3, 4, 6-テトラ- α -アセチルグルコシロキシ) フェニル] -1-プロペン-3-オン、1- (2, 4-ジベンジルオキシフェニル) -3- [2, 4-ジ (2, 3, 4, 6-テトラ- α -アセチルグルコシロキシ) フェニル] -1-プロペン-3-オン、2- (4-ヒドロキシフェニル) -2'- [4- (2, 3, 4, 6-テトラ- α -アセチルグルコシロキシ) フェニル] プロパン、2- [4- (2, 3, 4, 6-テトラ- α -アセチルグルコシロキシ) フェニル] -2'- (4-ヒドロキシフェニル) プロパン、4-ヒドロキシ-4'- (2, 3, 4, 6-テトラ- α -アセチルグルコシロキシ) ジフェニルスルホン、4- (2, 3, 4, 6-テトラ- α -アセチルグルコシロキシ) -4'- ヒドロキシジフェニルスルホン、4, 4'-ジ (2, 3, 4, 6-テトラ- α -アセチルグルコシロキシ) ジフェニルスルホン、没食子酸-3- (2, 3, 4, 6-テトラ- α -アセチルグルコシド)、没食子酸-3, 5-ビス (2, 3, 4, 6-テトラ- α -アセチルグルコシド)、没食子酸-4- (2, 3, 4, 6-テトラ- α -アセチルグルコシド)、没食子酸-3, 4-ビス (2, 3, 4, 6-テトラ- α -アセチルグルコシド)、没食子酸メチル-3- (2, 3, 4, 6-テトラ- α -アセチルグルコシド)、没食子酸メチル-3, 5-ビス (2, 3, 4, 6-テトラ- α -アセチルグルコシド)、没食子酸メチ

ル-4-(2, 3, 4, 6-テトラ- α -アセチルグルコシド)、没食子酸メチル-3, 4-ビス(2, 3, 4, 6-テトラ- α -アセチルグルコシド)、没食子酸エチル-3-(2, 3, 4, 6-テトラ- α -アセチルグルコシド)、没食子酸エチル-3, 5-ビス(2, 3, 4, 6-テトラ- α -アセチルグルコシド)、没食子酸エチル-4-(2, 3, 4, 6-テトラ- α -アセチルグルコシド)、没食子酸エチル-3, 4-ビス(2, 3, 4, 6-テトラ- α -アセチルグルコシド)、没食子酸プロピル-3-(2, 3, 4, 6-テトラ- α -アセチルグルコシド)、没食子酸プロピル-3, 5-ビス(2, 3, 4, 6-テトラ- α -アセチルグルコシド)、没食子酸プロピル-4-(2, 3, 4, 6-テトラ- α -アセチルグルコシド)、没食子酸プロピル-3, 4-ビス(2, 3, 4, 6-テトラ- α -アセチルグルコシド)、没食子酸-3-(2, 3, 4, 6, 2', 3', 4', 6'-オクター- α -アセチルマルトシド)、没食子酸-3, 5-ビス(2, 3, 4, 6, 2', 3', 4', 6'-オクター- α -アセチルマルトシド)、没食子酸-4-(2, 3, 4, 6, 2', 3', 4', 6'-オクター- α -アセチルマルトシド)、没食子酸-3, 4-ビス(2, 3, 4, 6, 2', 3', 4', 6'-オクター- α -アセチルマルトシド)、没食子酸メチル-3-(2, 3, 4, 6, 2', 3', 4', 6'-オクター- α -アセチルマルトシド)、没食子酸メチル-3, 5-ビス(2, 3, 4, 6, 2', 3', 4', 6'-オクター- α -アセチルマルトシド)、没食子酸メチル-4-(2, 3, 4, 6, 2', 3', 4', 6'-オクター- α -アセチルマルトシド)、没食子酸メチル-3, 4-ビス(2, 3, 4, 6, 2', 3', 4', 6'-オクター- α -アセチルマルトシド)、没食子酸エチル-3-(2, 3, 4, 6, 2', 3', 4', 6'-オクター- α -アセチルマルトシド)、没食子酸エチル-3, 5-ビス(2, 3, 4, 6, 2', 3', 4', 6'-オクター- α -アセチルマルトシド)、没食子酸エチル-4-(2, 3, 4, 6, 2', 3', 4', 6'-オクター- α -アセチルマルトシド)、没食子酸エチル-3, 4-ビス(2, 3, 4, 6, 2', 3', 4', 6'-オクター- α -アセチルマルトシド)、没食子酸プロピル-3-(2, 3, 4, 6, 2', 3', 4', 6'-オクター- α -アセチルマルトシド)、没食子酸プロピル-3, 5-ビス(2, 3, 4, 6, 2', 3'

、4'、6'-オクターオ-アセチルマルトシド)、没食子酸プロピル-4-(2, 3, 4, 6, 2', 3', 4', 6'-オクターオ-アセチルマルトシド)、没食子酸プロピル-3, 4-ビス(2, 3, 4, 6, 2', 3', 4', 6'-オクターオ-アセチルマルトシド)、没食子酸-3-(2, 3, 4, 6-テトラオ-アセチルガラクトシド)、没食子酸-3, 5-ビス(2, 3, 4, 6-テトラオ-アセチルガラクトシド)、没食子酸-4-(2, 3, 4, 6-テトラオ-アセチルガラクトシド)、没食子酸-3, 4-ビス(2, 3, 4, 6-テトラオ-アセチルガラクトシド)、没食子酸メチル-3-(2, 3, 4, 6-テトラオ-アセチルガラクトシド)、没食子酸メチル-3, 5-ビス(2, 3, 4, 6-テトラオ-アセチルガラクトシド)、没食子酸メチル-4-(2, 3, 4, 6-テトラオ-アセチルガラクトシド)、没食子酸メチル-3, 4-ビス(2, 3, 4, 6-テトラオ-アセチルガラクトシド)、没食子酸エチル-3-(2, 3, 4, 6-テトラオ-アセチルガラクトシド)、没食子酸エチル-3, 5-ビス(2, 3, 4, 6-テトラオ-アセチルガラクトシド)、没食子酸エチル-4-(2, 3, 4, 6-テトラオ-アセチルガラクトシド)、没食子酸エチル-3, 4-ビス(2, 3, 4, 6-テトラオ-アセチルガラクトシド)、没食子酸プロピル-3-(2, 3, 4, 6-テトラオ-アセチルガラクトシド)、没食子酸プロピル-3, 5-ビス(2, 3, 4, 6-テトラオ-アセチルガラクトシド)、没食子酸プロピル-4-(2, 3, 4, 6-テトラオ-アセチルガラクトシド)、没食子酸プロピル-3, 4-ビス(2, 3, 4, 6-テトラオ-アセチルガラクトシド)等が挙げられる。

【0038】

本発明者らは、分子内に少なくとも1個のフェノール性水酸基を有する化合物である没食子酸メチルエステルと、アノマー炭素原子上の水酸基がアセチル化された糖であるペンタアセチルグルコースを用いて上記の反応を行うと、没食子酸メチルエステル-3, 5-ビス(2, 3, 4, 6-テトラアセチルグルコシド)が主生成物として得られることを見出した。すなわち、本発明の製造方法は、没食子酸誘導体の3位および5位に糖がグリコシド結合した配糖体を得る方法として有用である。

【0039】

上記の反応により得られる、分子内に少なくとも1つのフェノール性水酸基を有する化合物のフェノール性水酸基の酸素原子と、アノマー炭素原子上の水酸基がアセチル化された糖のアノマー炭素原子とが結合した化合物は、通常、反応混合液を冷却する事で結晶が析出するので、濾過、遠心分離等の固液分離操作により回収することが出来る。冷却のみでは結晶が析出しない場合があるが、その場合は溶解しにくい溶媒（いわゆる貧溶媒）を添加することにより結晶を析出させることができる。

【0040】

上記の反応により得られる、分子内に少なくとも1個のフェノール性水酸基を有する化合物に存在するフェノール性水酸基の酸素原子と、アノマー炭素原子上の水酸基がアセチル化された糖のアノマー炭素原子との間でグリコシド結合を形成した化合物において、該化合物の糖部分に水酸基を保護するための保護基としてアセチル基またはベンゾイル基が存在する場合、これらの保護基を脱離させることによりいわゆる配糖体を得ることができる。該化合物に存在するアセチル基またはベンゾイル基は塩基性条件下で容易に脱離させることができる。通常、これらの基の脱離にはナトリウムメチラート／メタノール、ナトリウムエチラート／エタノール、水酸化ナトリウム／水、水酸化カリウム／水、水酸化ナトリウム／メタノール水、水酸化カリウム／メタノール水等が用いられる。これらのなかでも配糖体の溶解度および経済性の点で、水酸化ナトリウム／メタノール水を用いるのが好ましい。メタノール水としては、メタノールが20重量％～90重量％のメタノール水が用いられる。

【0041】

本発明の製造方法で得られる配糖体は、通常、上記の保護基を脱離して得られる反応混合物を冷却することにより配糖体の結晶が析出してくるので、濾過、遠心分離等の固液分離操作により配糖体を回収することが出来る。冷却のみでは配糖体の結晶が析出しない場合があるが、その場合は配糖体を溶解しにくい溶媒を添加することにより配糖体の結晶を析出させることができる。

【0042】

以上の様にして、上記の分子内に少なくとも1つのフェノール性水酸基を有する化合物のフェノール性水酸基の酸素原子と、アノマー炭素原子上の水酸基がアセチル化された糖のアノマー炭素原子とが結合した化合物に対応する配糖体がそれぞれ得られる。例えば、 α -(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチルグルコシル) フェノールからは、配糖体としてO-グルコシルフェノールが得られる。

【0043】

本発明の製造方法により得られる配糖体のなかでも、没食子酸-3-グルコシド、没食子酸-3, 5-ジグルコシド、没食子酸メチル-3-グルコシド、没食子酸メチル-3, 5-ジグルコシド、没食子酸エチル-3-グルコシド、没食子酸エチル-3, 5-ジグルコシド、没食子酸プロピル-3-グルコシド、没食子酸プロピル-3, 5-ジグルコシド、没食子酸-3-マルトシド、没食子酸-3, 5-ジマルトシド、没食子酸メチル-3-マルトシド、没食子酸メチル-3, 5-ジマルトシド、没食子酸エチル-3-マルトシド、没食子酸エチル-3, 5-ジマルトシド、没食子酸プロピル-3-マルトシド、没食子酸プロピル-3, 5-ジマルトシド、没食子酸-3-ガラクトシド、没食子酸-3, 5-ジガラクトシド、没食子酸メチル-3-ガラクトシド、没食子酸メチル-3, 5-ジガラクトシド、没食子酸エチル-3-ガラクトシド、没食子酸エチル-3, 5-ジガラクトシド、没食子酸プロピル-3-ガラクトシド、没食子酸プロピル-3, 5-ジガラクトシド等は美白作用および抗酸化作用を有する有用な化合物である。

【0044】

さらに、没食子酸-3, 5-ジグルコシド、没食子酸メチル-3, 5-ジグルコシド、没食子酸エチル-3, 5-ジグルコシド、没食子酸プロピル-3, 5-ジグルコシド、没食子酸-3, 5-ジマルトシド、没食子酸メチル-3, 5-ジマルトシド、没食子酸エチル-3, 5-ジマルトシド、没食子酸プロピル-3, 5-ジマルトシド、没食子酸-3, 5-ジガラクトシド、没食子酸メチル-3, 5-ジガラクトシド、没食子酸エチル-3, 5-ジガラクトシド、没食子酸プロピル-3, 5-ジガラクトシド等は化粧品やヘアトリートメントに有用な化合物である。これらの化合物には α 体および β 体が存在するが、いずれもこれらの用途に用いることができる。

【0045】

本発明の製造方法により得られた配糖体はそのまま乾燥しても良いし、必要であればさらに脱保護あるいは誘導体化しても良い。

【0046】

本発明の製造方法により得られた配糖体において、例えば没食子酸骨格のアルキルエステルは塩基性あるいは酸性条件に供する事で脱保護可能である。通常、ナトリウムメチラート／メタノール、ナトリウムエチラート／エタノール、水酸化ナトリウム／水、水酸化カリウム／水、水酸化ナトリウム／メタノール水、水酸化カリウム／メタノール水、硫酸／水、塩酸／水等が用いられる。

【0047】

本発明の配糖化により得られた配糖体を脱保護した後は、濃縮、冷却などにより晶析させた後、固液分離操作により単離する事が出来る。脱保護で副生した無機物は、再結晶、イオン交換等の操作により除去できる。

【0048】

【実施例】

以下、実施例により本発明を詳細に説明するが、本発明は実施例のみに限定されるものではない。

【0049】

尚、没食子酸メチルー 3, 5-ビス (2, 3, 4, 6, -テトラ-*o*-アセチルグルコシド) および没食子酸- 3, 5-ジグルコシドの収率は高速液体クロマトグラフィー分析を用いた検量線法によった。各化合物の分析条件は以下のとおりである。

【0050】

- (1) 没食子酸メチルー 3, 5-ビス (2, 3, 4, 6, -テトラ-*o*-アセチルグルコシド) の分析条件

カラム : ODS (YMC A-312)

検出 : UV (240 nm)

溶離液 : メタノール／水／オクタンスルホン酸Na=2000ml／1000ml／1.0g

試料の調製: 反応マスを 10 ml メスフラスコにサンプリングし、無水

酢酸 0.3 ml およびピリジン 0.2 ml を添加し 40℃
で 5 分間加熱した後に 10 ml に調整する。

【0051】

(2) 没食子酸-3, 5-ジグルコシドの分析条件

カラム : ODS (YMC A-312)

検出 : UV (240 nm)

溶離液 : メタノール/水/オクタンスルホン酸Na=20ml/980ml/0.8g

試料の調製: 秤量 (約 50 mg) した試料を水に溶解し 10 ml にメス
アップする。

【0052】

実施例 1

没食子酸メチル (以下、「GM」と略記する。) 36.8 g (0.2 mol)、
ペンタアセチル-β-D-グルコース (以下、「β-PAG」と略記する。)
226.4 g (0.58 mol)、混合キシレン 530 g を仕込み、BF₃・ジ
エチルエーテル錯体 4.4 g (15 mol % / GM) を添加し、43~47℃/
4.0~3.6 kPa (30~27 mmHg) で反応を 16 hr 行った。途中、
BF₃・ジエチルエーテル錯体 2.0 g を追加した。留出液は連続的に抜き出し
、16 hr 後の総量は 440 g であった。この内、酢酸は 20.8 g であった。
一方、追加キシレンは 6 hr 目に 150 g、12 hr 目に 73 g を追加した。反
応終了後のマスを分析した結果、没食子酸メチル-ビス (2, 3, 4, 6-テト
ラー-オ-アセチルグルコシド) の反応収率は 91.5 % / GM であった。得られ
た反応マスを室温まで冷却し、大気圧に戻した後、析出した結晶を濾過して回収
し、回収した結晶をキシレン 56 g で 2 回洗浄した後、乾燥し、没食子酸メチル
-ビス (2, 3, 4, 6-テトラー-オ-アセチルグルコシド) の結晶 155.6
g を得た。純度 = 94.5 %、純度換算収率 = 87.1 % であった。

【0053】

実施例 2

GM 110.5 g (0.6 mol)、β-PAG 679.2 g (1.74 mol)、
混合キシレン 1800 g を仕込み、BF₃・ジエチルエーテル錯体 12.

77 g (15 mol % / GM) を添加し、43 ~ 47 °C / 4.0 ~ 3.6 kPa (30 ~ 27 mmHg) で反応を16 hr 行い、BF₃・ジエチルエーテル錯体 7.45 g を追加した後、さらに2 hr 反応を行った。留出液は連続的に抜き出し、18 hr 後の総量は1500 g であった。一方、追加キシレンは6 hr 目に509.4 g、12 hr 目に247.9 g を追加した。反応終了後のマスを分析した結果、没食子酸メチルービス (2, 3, 4, 6-テトラ-*o*-アセチルグルコシド) の反応収率は87.1 % / GM であった。得られた反応マスを室温まで冷却し、大気圧に戻した後、析出した結晶を濾過して回収し、回収した結晶をキシレン165 g で2回洗浄した後、乾燥を行い、没食子酸メチルー3, 5-ビス (2, 3, 4, 6-テトラ-*o*-アセチルグルコシド) の結晶を得た。471.7 g を得た。純度 = 92.5 %、純度換算収率 = 86.1 % であった。

次に、メタノール / 水 = 490 g / 311.5 g を敷いたフラスコに204.1 g (2.5 mol) の49 % NaOH 水を4 hr かけて滴下装入すると同時に、5分遅れで、得られた没食子酸メチルー3, 5-ビス (2, 3, 4, 6-テトラ-*o*-アセチルグルコシド) の結晶228.3 g (0.25 mol) を490 g のメタノールに懸濁したスラリー液を同じく4 hr かけて滴下装入しながら10 ~ 15 °C でアセチル保護基の加水分解を行った。同温度で1 hr 熟成した後、選られた結晶を濾過して回収し、回収した結晶を70重量%のメタノール水228 g で2回洗浄し、没食子酸メチル-ジグルコシド・Na 塩の湿体343.7 g を得た。該湿体を水215 g に溶解し、60 °C に昇温した後に21.3 g の49 % NaOH (0.26 mol) を2 hr かけて滴下装入しながらメチルエステルの加水分解を行い、さらに昇温しながらメタノールを留去し、没食子酸-3, 5-ジグルコシド・2 Na 塩の水溶液570.0 g を得た。没食子酸-3, 5-ジグルコシド・2 Na 濃度は22.2 wt % であった。該溶液に水を添加して没食子酸-3, 5-ジグルコシド・2 Na 濃度を5.4 wt % とし、Na イオンを水素イオンに交換した強酸性イオン交換樹脂 (レバチット type-S) を充填したカラムで処理し、得られた処理液を減圧下60 °C で濃縮し没食子酸-3, 5-ジグルコシド濃度35 % とした後、5 °C まで冷却し、同温度で2 hr 保持した。析出した結晶を濾過し、水洗し、乾燥 (75 °C) して、没食子酸-3, 5-ジグル

コシドの白色結晶を 92.8 g 得た。純度 96.2%、純度換算収率 = 72.2 %/GM であった。

【0054】

実施例 3

没食子酸エチル（以下、「GE」と略記する。）39.6 g (0.2 mol)、 β -PAG 226.4 g (0.58 mol)、混合キシレン 530 g を仕込み、 $\text{BF}_3 \cdot \text{ジエチルエーテル錯体}$ 4.4 g (15 mol %/GM) を添加し、43~47℃/4.0~3.6 KPa (30~27 mmHg) で反応を行った。10 hr 後に反応マスの分析を行った結果、没食子酸メチルー 3, 5-ビス (2, 3, 4, 6-テトラ-*o*-アセチルグルコシド) の収率は 80.5 %/GE であった。

【0055】

実施例 4

GM 18.42 g (0.10 mol)、PAG (α 体/ β 体 = 2/8 の混合品粉末) 141.7 g (0.363 mol)、キシレン 300 g を仕込み、 $\text{BF}_3 \cdot \text{酢酸錯体}$ (BF_3 含量 36%) 2.83 g (15 mol %/GM) を添加し、43~47℃/4.0~3.6 KPa (30~27 mmHg) で反応を 16 hr 行なった。途中 12 hr 後に $\text{BF}_3 \cdot \text{酢酸錯体}$ を 1.32 g 追加した。一方キシレンは 16 hr トータルで 317 g 抜き出し、6 hr 目と 12 hr 目に各々 85 g、41 g を追加装入して反応を行った。没食子酸メチルー 3, 5-ビス (2, 3, 4, 6-テトラ-*o*-アセチルグルコシド) の反応収率は 89.3 %/GM であった。その後、実施例 2 と同様の操作を行い、没食子酸-3, 5-ジグルコシドの白色結晶 36.2 g を得た。純度 96.2%、純度換算収率 70.5 %/GM であった。

【0056】

実施例 5

グルコース（以下、「GLC」と略記する。）153.0 g (0.849 mol)、キシレン 459 g、触媒として酢酸ナトリウム 1.53 g (1 重量 %/GLC) を仕込み、無水酢酸 520.3 g (5.09 mol) を 90℃~95℃で

3 h r かけて滴下装入しながら反応を行い、その後 105℃で 14 h r 反応を継続した。反応は定量的に進行し G L C 転化率は 100%であった。また、目的の P A G は α 体/ β 体 = 2/8 の比率であった。その後、3 段～5 段相当の蒸留塔付帯の反応機にて、アセチル化での副生酢酸をキシレンとの共沸により留去した。実際にはアセチル化マスにキシレンを 1071 g 装入した後に、減圧下 45℃～55℃でキシレン/酢酸を 1546 g 留去した。留出液中の酢酸は 260.7 であり、合成 P A G マスには副生酢酸量の 0.1% 相当の酢酸しか残存していなかった。

【0057】

得られた合成 P A G マスに触媒である B F₃・酢酸錯体 8.0 g (15 mol %/GM) を添加し、触媒由来の酢酸を 45℃/22～24 mm H g でキシレンと共に留出速度 51 g/h r の速度で留去した。その後、上記条件 (45℃/22～24 mm H g) を維持したまま、GM 52.1 g (0.283 mol) およびキシレン 52.2 g からなるスラリー液をすばやく装入し、反応を開始した。反応開始 3 h r までは 102 g/h r の速度でキシレン/酢酸を留去し、それ以降は 51 g/h r の速度で留去した。一方追加キシレンは、反応 3 h r まで 1 h r 毎に 112 g を追加し、それ以降は同量を 2 h r 毎に追加した。また、B F₃・酢酸錯体は、反応 6 h r 目に 2.7 g (5 mol %/GM)、反応 12 目に 2.7 g (5 mol %/GM) を追加しながら反応を行った。反応液を分析した結果、没食子酸メチルー 3, 5-ビス (2, 3, 4, 6-テトラ-*o*-アセチルグルコシド) の反応収率は 90.5 %/GM であった。その後減圧を維持したまま冷却し、20℃で大気圧に戻し 2 h r 熟成した後に、析出した結晶を濾過して回収し、回収した結晶をキシレン 78 g で 2 回洗浄し、乾燥 (60℃/12 h r) を行い、没食子酸メチルー 3, 5-ビス (2, 3, 4, 6-テトラ-*o*-アセチルグルコシド) の結晶 211.8 g を得た。純度 95.4 %、純度換算収率 84.5 %/GM であった。

【0058】

その後、実施例 2 と同様の操作を行い、最終的に没食子酸-3, 5-ジグルコシドの白色結晶 100 g を得た。純度 96.9 %、純度換算収率 69.2 % で

あった。

【0059】

比較例 1

GM 36.8 g (0.2 mol)、 β -PAG 226.4 g (0.58 mol)、1,2-ジクロロエタン 600 g を仕込み、BF₃・ジエチルエーテル錯体 4.4 g (15 mol % / GM) を添加し、50℃で反応を行った。4 hr で反応が頭打ちとなったため、触媒である BF₃・ジエチルエーテル錯体 2.0 g を追加して反応を継続したが、反応は進行せず、没食子酸メチル-3,5-ビス(2,3,4,6-テトラ-O-アセチルグルコシド)の反応収率は 32.7% であった。

なお、反応混合物中には、GM が 7.1% / 仕込み量、没食子酸メチル-3-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチルグルコシド) 45% / GM が含まれていた。

【0060】

【発明の効果】

本発明によれば、従来の方法にくらべて、分子内に少なくとも 1 つのフェノール性水酸基を有する化合物に存在するフェノール性水酸基の酸素原子と、アノマー炭素原子上の水酸基がアセチル化された糖のアノマー炭素原子とが結合した配糖体を高収率で得る方法を提供することができる。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 分子内に少なくとも 1 つのフェノール性水酸基を有する化合物とアノマー炭素原子上の水酸基がアセチル化された糖から収率よく配糖体を製造するための方法を提供すること

【解決手段】 分子内に少なくとも 1 つのフェノール性水酸基を有する化合物とアノマー炭素原子上の水酸基がアセチル化された糖とを、有機溶媒および酸触媒の存在下で反応させるに際し、生成する酢酸を反応系内から除去しつつ該反応を行う工程を含むことを特徴とする配糖体の製造方法。

【選択図】 なし

特願 2002-202420

出願人履歴情報

識別番号

[000005887]

1. 変更年月日

1997年10月 1日

[変更理由]

名称変更

住 所

東京都千代田区霞が関三丁目2番5号

氏 名

三井化学株式会社